



SDM

OUTIL DE PRISE DE DÉCISION
PARTAGÉE DE LA FMH

THÉRAPIE GÉNIQUE POUR L'HÉMOPHILIE A

THÉRAPIE GÉNIQUE POUR L'HÉMOPHILIE A

Qu'est-ce que la thérapie génique ?

L'information génétique est composée de plusieurs éléments. Les gènes sont la partie de l'ADN qui donne des instructions aux cellules pour qu'elles fabriquent des protéines spécifiques, comme les protéines de facteur. La thérapie génique est un traitement qui fournit aux cellules une copie fonctionnelle d'un gène. Dans le cas de l'hémophilie, la thérapie génique fournit aux cellules une copie fonctionnelle du gène du facteur VIII (8) pour l'hémophilie A ou du gène du facteur IX (9) pour l'hémophilie B, ce qui permet au corps de produire lui-même des facteurs de coagulation fonctionnels, conduisant à une expression de facteur à long terme.



Thérapie
génique

Le gène corrigé est transmis aux cellules dans ce que l'on appelle un vecteur. Un vecteur est comme un emballage qui transporte le gène fonctionnel vers les cellules qui en ont besoin. C'est une structure qui provient initialement d'un virus, mais qui a été modifiée pour en retirer les parties susceptibles de provoquer une maladie. Une fois que le vecteur est à l'intérieur du corps, il cible les cellules spécifiques qui ont besoin du gène fonctionnel : dans le cas de l'hémophilie, il s'agit des cellules du foie. Le gène fonctionnel est ensuite traité par les cellules pour produire des protéines de facteur de coagulation efficaces. Bien que la thérapie génique ne modifie pas l'ADN de la personne, elle introduit une copie saine du gène du facteur dans les cellules. Les thérapies actuelles font appel à des vecteurs viraux adéno-associés (AAV), mais il existe de nombreux types de vecteurs, et d'autres vecteurs pourraient être utilisés dans l'avenir.

Une fois que le vecteur a fait son travail et libéré le gène fonctionnel, celui-ci reste dans les cellules du foie, tandis que le vecteur est naturellement évacué du corps par l'urine, les selles, le sang, la salive et le sperme. C'est ce qu'on appelle l'élimination du vecteur.

L'objectif de la thérapie génique consiste à amener l'organisme d'un patient à fabriquer son propre facteur de coagulation afin de prévenir les saignements, d'éviter les perfusions prophylactiques régulières, de prévenir d'autres dommages et d'améliorer la qualité de vie. La thérapie génique peut permettre d'obtenir des taux de facteur stables et proches de la normale pendant des années et élimine la nécessité d'une prophylaxie chez la majorité des patients bénéficiant d'un tel traitement.

Quels sont les traitements par thérapie génique disponibles ?

Trois thérapies géniques ont été approuvées pour le traitement de l'hémophilie (une pour l'hémophilie A et deux pour l'hémophilie B). Plusieurs autres thérapies géniques sont en cours d'essais cliniques pour le traitement de l'hémophilie A et de l'hémophilie B.

Chaque type de thérapie génique présente des caractéristiques uniques qui peuvent influencer sur son efficacité dans l'organisme de même que sur la pertinence de ce choix pour le patient. L'équipe soignante peut faciliter la compréhension des différentes options de traitement et de l'incidence que la thérapie génique est susceptible d'avoir sur la vie du patient. Elle tiendra compte des antécédents médicaux, de la gravité de l'hémophilie, des préférences personnelles du patient et de ses objectifs pour l'aider à prendre une décision éclairée en la matière.

En quoi le mécanisme d'action de la thérapie génique se distingue-t-il de celui des autres traitements de l'hémophilie ?

Dans le domaine de l'hémophilie, il existe plusieurs catégories de traitement : les traitements substitutifs, ceux par anticorps bispécifique, ceux par agents de rééquilibrage de l'hémostase, et la thérapie génique. Tous ces traitements permettent au sang de coaguler plus efficacement, mais chacun fonctionne de manière différente.

Les traitements substitutifs permettent d'augmenter provisoirement le taux de facteur en injectant le facteur de coagulation nécessaire directement dans le sang d'une personne atteinte d'hémophilie.

Les anticorps bispécifiques sont des protéines en forme de Y qui établissent un lien entre le facteur IXa et le facteur X, ce qui aide le sang à coaguler plus efficacement. Le lien mis en place permet d'imiter la fonction du facteur VIII activé manquant (le facteur VIIIa présente ce qu'on appelle une activité mimétique).

Les traitements par rééquilibrage de l'hémostase rétablissent l'équilibre perturbé entre les capacités de coagulation et d'anticoagulation du sang, améliorant ainsi la coagulation sanguine.

La thérapie génique introduit une copie fonctionnelle du gène du facteur de coagulation manquant. Une fois le gène introduit, l'organisme peut produire la protéine manquante et maintenir des niveaux adéquats de facteur de coagulation, par lui-même, pendant une période prolongée.

Comment savoir si la thérapie génique est le traitement indiqué dans mon cas ?

Décider de bénéficier d'un traitement par thérapie génique est une étape importante qui doit être franchie après avoir discuté des différentes options thérapeutiques avec l'équipe soignante et l'entourage. La décision doit être fondée sur les données disponibles, l'historique de santé du patient, ses objectifs de vie et ses préférences en matière de traitement. Il est indispensable de bien comprendre les avantages et les risques possibles associés à la thérapie génique, de prendre le temps de penser, de réfléchir, et de discuter des différentes options avec l'équipe soignante et des personnes de confiance.

La thérapie génique ne convient pas à tout le monde. Certaines personnes ne sont pas éligibles alors que d'autres n'y ont pas accès. Si le patient est éligible et peut y avoir accès, il n'est pas garanti qu'il réponde favorablement à la thérapie génique et, le cas échéant, le niveau de réponse ne peut être prédit. À l'heure actuelle, il n'est pas possible de renouveler la thérapie génique. Si le premier traitement par thérapie génique n'est pas couronné de succès, il est tout à fait envisageable de reprendre en toute sécurité le traitement antérieur ou de considérer d'autres options thérapeutiques. Attention : la thérapie génique de l'hémophilie A diffère de celle de l'hémophilie B et les avantages et les risques associés au traitement sont différents. Par exemple, après un traitement par thérapie génique, la plupart des patients atteints d'hémophilie A (~ 80 %) et certains patients atteints d'hémophilie B (20–50 %) nécessitent des traitements complémentaires (par exemple, des corticostéroïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs) sur une durée s'échelonnant de plusieurs semaines à quelques mois afin de traiter les réactions immunitaires occasionnées dans le foie. Bien que la prise de tels médicaments puisse entraîner des effets secondaires importants, l'équipe soignante est habilitée à soutenir le patient dans la prise en charge de ceux-ci.

TRAITEMENT PAR THÉRAPIE GÉNIQUE

Qui peut bénéficier de la thérapie génique ?

Le traitement par thérapie génique doit être discuté en détail avec l'équipe soignante. ROCTAVIAN (valoctocogène roxaparavec) est autorisé pour les adultes atteints d'hémophilie A¹. Pour être éligible, le patient ne doit pas avoir été exposé à des anticorps contre le vecteur AAV5 et ne doit pas avoir d'antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII (8).

Il est également possible d'accéder à de nouvelles thérapies géniques par l'intermédiaire d'essais cliniques. En général, les patients éligibles sont des adultes atteints d'hémophilie sévère ou modérément sévère âgés d'au moins 18 ans qui bénéficient, par exemple, d'un traitement par facteur de remplacement, ne présentent aucun signe de dysfonctionnement hépatique avancé et sont par ailleurs en bonne santé. Si le patient répond à ces critères, il peut alors participer à un essai clinique en cours s'il est suivi dans le centre de traitement de l'hémophilie où se déroule celui-ci. Le cas échéant, il convient d'en discuter avec l'équipe soignante.

Comment la thérapie génique est-elle administrée ?

La thérapie génique est administrée dans un centre de traitement de l'hémophilie par une perfusion unique dans une veine du bras. La perfusion dure généralement entre une et quatre heures, mais le patient doit prévoir de passer toute une journée au centre de traitement. Après la perfusion, le patient est surveillé pendant plusieurs heures pour s'assurer de son bon état de santé avant qu'il ne rentre chez lui.

À quelle fréquence la thérapie génique est-elle administrée ?

Comme la thérapie génique est un traitement unique, le patient n'aura plus besoin de nouvelles injections. En cas d'échec de la thérapie génique ou d'inéligibilité à un tel traitement, le patient peut reprendre d'autres traitements prophylactiques pour la prise en charge de l'hémophilie.

EFFICACITÉ DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE

Comment les taux de facteur de coagulation sont-ils affectés ?

Les effets de la thérapie génique commencent à se manifester environ trois à quatre semaines après l'administration du traitement. Quand celui-ci fonctionne, les taux de facteur de coagulation commencent à augmenter environ trois à quatre semaines après l'administration du traitement, et les taux de facteur de coagulation se stabilisent en l'espace de quelques mois. Chaque personne réagit différemment à la thérapie génique et il n'est possible de prédire ni le taux de facteur de coagulation qui sera atteint, ni la durée pendant laquelle celui-ci sera maintenu.

Après le traitement de l'hémophilie A par ROCTAVIAN, les taux moyens de facteur étaient de 42 % après un an, de 23 % après deux ans et de 15 % après trois ans¹. Des études sont en cours pour déterminer si les taux de facteur continueront à diminuer. Des données à plus long terme sont disponibles et le patient peut en discuter avec l'équipe soignante.

Taux de facteur VIII chez les personnes atteintes d'hémophilie A jusqu'à trois ans après le traitement

Taux d'expression du FVIII ¹	Pourcentage de personnes atteintes d'hémophilie A sous ROCTAVIAN		
	Année 1 (n = 134)	Année 2 (n = 134)	Année 3 (n = 19)
0-3%	10%	15%	26%
3-5%	2%	10%	11%
5-15%	17%	34%	42%
15-40%	34%	26%	5%
>40%	31%	13%	16%

Remarque : dans certains cas, les personnes atteignent des taux de facteur supranormaux > 150 %; ce qui nécessite une surveillance régulière.

Comment la thérapie génique affecte-t-elle le taux de saignement annualisé ?

Lors des essais cliniques de phase 3 portant sur ROCTAVIAN, les personnes atteintes d'hémophilie A ont présenté très peu d'épisodes hémorragiques, avec une moyenne de 2,6 saignements par an, dont 0,8 saignement par an nécessitant un traitement¹. Chez la plupart des patients (74 %), aucun saignement nécessitant un traitement n'est survenu¹.

Quelle est l'incidence de la thérapie génique sur la prophylaxie ?

Les patients continuent le traitement prophylactique jusqu'à ce qu'ils produisent leur propre facteur, ce qui prend généralement quelques semaines. Tous les patients ne produisent pas suffisamment de facteur pour cesser le traitement prophylactique. Dans les essais cliniques, 96 % des patients ayant reçu ROCTAVIAN n'ont pas eu besoin de reprendre le traitement prophylactique deux ans après le traitement¹.

Combien de temps les effets de la thérapie génique sont-ils susceptibles de durer ?

On ignore combien de temps durent les effets de la thérapie génique. En juin 2023, les patients avaient été suivis pendant trois ans pour l'hémophilie A et deux ans pour l'hémophilie B dans le cadre d'essais cliniques. Il existe des différences dans la durée de la thérapie génique entre l'hémophilie A et l'hémophilie B. Il est conseillé de discuter des données les plus récentes avec l'équipe soignante.

INNOCUITÉ DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE

La thérapie génique est-elle un traitement sûr ?

Les essais cliniques permettent de déterminer si les nouveaux traitements sont sûrs et efficaces. Dans le cas de la thérapie génique pour l'hémophilie, des essais cliniques ont été menés pour s'assurer que le traitement peut être utilisé en toute sécurité. ROCTAVIAN est autorisé aux États-Unis et en Europe pour le traitement de l'hémophilie A. S'agissant de la thérapie génique, il convient d'être vigilant et de discuter des précautions à prendre avec l'équipe soignante avant de décider d'un quelconque protocole de soins.

Quels sont les effets secondaires (réactions indésirables) possibles de la thérapie génique ?

Parmi les principaux effets secondaires (réactions indésirables) du ROCTAVIAN figurent des nausées, de la fatigue, des maux de tête, des réactions liées à la perfusion, des vomissements et des douleurs abdominales¹. Parmi les anomalies les plus fréquentes détectées en laboratoire figurent une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT), de l'aspartate aminotransférase (AST) et de l'activité du facteur VIII.

Parmi les réactions liées à l'injection elle-même figurent de l'hypersensibilité, de l'anaphylaxie, des nausées, de la fatigue et des maux de tête. Les patients sont étroitement surveillés pendant l'administration de l'injection et bien que de tels symptômes puissent entraîner l'interruption temporaire du traitement, ceux-ci sont traitables et tendent à disparaître rapidement.

Existe-t-il des effets secondaires graves associés à la thérapie génique ?

Certains effets secondaires importants sont connus et peuvent être contrôlés. La plupart des personnes atteintes d'hémophilie A (80 %)^{1,2} voient leurs taux d'enzymes hépatiques augmenter de façon anormale après administration de la thérapie génique. De telles modifications hépatiques peuvent être contrôlées à l'aide de médicaments supplémentaires (par exemple, des corticostéroïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs) sur plusieurs semaines voire plusieurs mois. Quoique la prise de tels médicaments puisse entraîner des effets secondaires importants, lesquels sont généralement gérables et réversibles, l'équipe soignante est habilitée à soutenir le patient dans la prise en charge de ceux-ci.

En raison de ces modifications hépatiques, il est recommandé aux patients de s'abstenir de boire de l'alcool pendant au moins un an, puis d'en limiter leur consommation par la suite.

Quels sont les effets secondaires à long terme de la thérapie génique ?

Les risques à plus long terme comprennent les effets potentiels sur la santé du foie². Des essais cliniques sont en cours et les données actuellement disponibles sont limitées à environ huit ans ; les risques à long terme ne sont donc pas entièrement connus. Aucun cancer lié à la thérapie génique n'a été observé à ce jour.

SUIVI ET SURVEILLANCE APRÈS UN TRAITEMENT PAR THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

À quelle fréquence faut-il faire l'objet d'un suivi et d'une surveillance après administration de la thérapie générique ?

Le traitement par thérapie générique nécessite un suivi régulier. La première année, il consiste typiquement en une ou deux consultations de suivi par semaine pendant les six premiers mois, puis en une consultation toutes les une à quatre semaines au cours des six mois suivants. La plupart de ces consultations consistent en des examens qui ne nécessitent parfois qu'une prise de sang. Au cours de la deuxième année, la fréquence des consultations peut être réduite à une fois tous les trois mois, puis à une fois tous les six mois à compter de la troisième année. Les consultations peuvent être plus fréquentes pour les patients dont le taux de facteur est inférieur à 5 %. Ces consultations permettent à l'équipe soignante de surveiller l'état de santé du patient et son taux de facteur afin de s'assurer que le traitement est toujours efficace. Le suivi consistera en une combinaison d'examens de laboratoire et de consultations au cabinet.

Une fois la période de suivi initiale terminée, le patient doit continuer à consulter son équipe soignante dans le cadre de contrôles réguliers afin de bénéficier des meilleurs soins et du meilleur soutien possibles au regard de son hémophilie.

Dois-je m'inscrire dans un registre de patients après une thérapie générique ?

La meilleure façon pour les chercheurs de contrôler l'efficacité de la thérapie générique à long terme est de consigner tous les patients qui reçoivent une thérapie générique dans un registre. Le Registre de la thérapie générique de la FMH est conçu de manière à ce que chaque patient, quel que soit son lieu de résidence, puisse y participer³. La participation au registre est volontaire, mais recommandée. Le patient peut demander à son équipe soignante de l'y inscrire.

LA VIE APRÈS L'ADMINISTRATION DE LA THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

Puis-je arrêter la thérapie générique ?

Une fois que la thérapie générique a été administrée, le gène introduit ne peut être ni stoppé ni retiré. Il est par conséquent important d'examiner attentivement les avantages et les risques possibles de la thérapie générique avant de décider d'aller de l'avant avec le traitement.

Serai-je encore atteint d'hémophilie après la thérapie générique ?

La thérapie générique ne permet pas de guérir l'hémophilie, mais un traitement réussi peut éliminer le fardeau de la prophylaxie, réduire les saignements et améliorer la qualité de vie. Des études ont montré que la thérapie générique augmente les taux de facteur chez la plupart des patients, jusqu'à parfois leur permettre d'atteindre des taux normaux. Cela peut contribuer à réduire ou à éliminer les saignements et la nécessité de s'injecter régulièrement du facteur. Si certains patients peuvent atteindre des taux normaux, pour d'autres, la gravité de l'hémophilie peut être atténuée.

Si la thérapie générique ne réussit pas, puis-je reprendre mon traitement antérieur ?

En cas d'échec de la thérapie générique, le patient peut reprendre en toute sécurité son traitement antérieur ou choisir un autre traitement standard.

Aurai-je encore besoin de faire appel à d'autres traitements de l'hémophilie ?

Si le patient atteint un taux de facteur suffisant pour stopper la plupart des saignements, il est possible qu'il n'ait plus besoin de recourir à une prophylaxie régulière ou à un traitement par facteur de remplacement. La majorité des personnes ayant participé aux essais cliniques n'ont pas eu besoin de reprendre la prophylaxie ni d'être traitées pour les épisodes hémorragiques survenus au cours de ceux-ci.

Il est recommandé au patient de continuer à travailler en étroite collaboration avec son équipe soignante et de suivre ses conseils pour la prise en charge de l'hémophilie. En cas de saignements, de traumatismes ou d'interventions chirurgicales, il peut s'avérer nécessaire de mettre en place un traitement supplémentaire.

La thérapie génique va-t-elle guérir les lésions articulaires existantes ?

Il est peu probable que la thérapie génique fasse disparaître les lésions articulaires structurelles existantes, mais elle peut atténuer d'autres symptômes articulaires.

Comment la qualité de vie du patient sera-t-elle affectée par la thérapie génique ?

S'agissant de l'hémophilie, la thérapie génique peut améliorer la qualité de vie des patients. De nombreux patients ayant bénéficié d'une thérapie génique font état d'une plus grande liberté et d'une meilleure capacité à participer à des activités physiques sans craindre les saignements⁴.

En cas de réussite de la thérapie génique, il est possible que les patients n'aient plus besoin d'une prophylaxie régulière et voient les épisodes hémorragiques diminuer de façon considérable.

Que se passe-t-il en cas de saignement, de blessure ou d'intervention chirurgicale ?

En cas de saignement, de blessure ou d'intervention chirurgicale, il peut être nécessaire de mettre en place un traitement qui dépend du taux de facteur produit par l'organisme. Chaque personne réagit différemment et de manière imprédictible à la thérapie génique. Comme rien ne garantit qu'une hémorragie ou une blessure nécessitera le même traitement chaque fois, il convient d'en discuter avec l'équipe soignante. Dans la plupart des cas, il est conseillé de traiter un saignement selon le traitement habituel et de noter tous les détails.

THÉRAPIE GÉNIQUE ET DÉSIR D'ENFANT

Les effets de la thérapie génique peuvent-ils être transmis aux enfants ?

La thérapie génique de l'hémophilie A fournit une copie fonctionnelle du gène du facteur VIII (8) au foie. Elle ne modifie pas l'ADN des cellules reproductrices et l'hémophilie peut donc être transmise aux enfants. Cela signifie que si une personne atteinte d'hémophilie bénéficie d'une thérapie génique, ses enfants n'hériteront pas du gène fonctionnel. La thérapie génique n'aide que la personne qui la reçoit, pas ses futurs enfants.

La thérapie génique a-t-elle une incidence sur la capacité à concevoir des enfants ?

Pour les hommes : Non, la thérapie génique n'affecte pas la capacité à concevoir des enfants. Cependant, le vecteur peut être présent dans le sperme (lorsqu'il est libéré du corps) pendant une période variable après administration de la thérapie génique. Bien qu'il y ait très peu de risques que le vecteur affecte le sperme, il est recommandé aux hommes d'utiliser des mesures contraceptives pour éviter toute grossesse jusqu'à ce que le vecteur ne soit plus présent (soit 6 à 12 mois après administration).

Pour les femmes : Comme il n'existe aucune donnée disponible sur le sujet, il est difficile d'émettre une recommandation quant à la durée entourant la prise de mesures contraceptives chez les femmes en âge de procréer. Bien que les femmes soient éligibles à la thérapie génique, celle-ci n'est pas recommandée chez les femmes en âge de procréer, ni chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

TRAITEMENT PAR THÉRAPIE GÉNIQUE CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS

La thérapie génique est-elle autorisée chez les enfants et les adolescents ? La thérapie génique n'est approuvée que pour les adultes. Des études sont en cours chez les patients pédiatriques.

AUTRES RESSOURCES

Qu'est-ce que le Registre de la thérapie génique de la Fédération mondiale de l'hémophilie (FMH) ? Le Registre de la thérapie génique de la FMH est un registre prospectif, observationnel et longitudinal conçu pour recueillir des données à long terme sur les personnes atteintes d'hémophilie bénéficiant d'une thérapie génique dans le monde entier³. Après administration de la thérapie génique, la participation du patient au registre est volontaire, mais recommandée. Il représente le meilleur moyen de recueillir des données à long terme sur la thérapie génique et de garantir la sécurité de celle-ci pour les patients.

Où peut-on trouver plus d'information sur la thérapie génique ou sur la thérapie génique dans le domaine de l'hémophilie ?

[American Society of Gene and Cell Therapy \(en anglais\)](#)

[Société canadienne de l'hémophilie : Guide à l'intention des patients et de leurs aidants : tout sur la thérapie génique pour l'hémophilie](#)

[EHC Gene Therapy: A Practical Guide Book \(en anglais\)](#)

[ISTH: Gene Therapy in Hemophilia \(en anglais\)](#)

[National Bleeding Disorders Foundation: Frequently Asked Questions \(en anglais\)](#)

[Registre de la thérapie génique de la FMH](#)

[Association française des hémophiles : Qu'est ce que la thérapie génique ? en 5 vidéos](#)

[The Hemophilia Gene Therapy Patient Journey: Questions and Answers for Shared Decision-Making \(en anglais\)](#) Wang M, Negrier C, Driessler F, Goodman C, Skinner MW

- 1 Informations pour la prescription et études de phase 3 pour les traitements par thérapie génique approuvés. Voir la page Références de l'Outil de prise de décision partagée.
- 2 Pierce GF, Iorio A. Past, Present and Future of Haemophilia Gene Therapy: From Vectors and Transgenes to Known and Unknown Outcomes. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):60-67.
- 3 Konkle BA, Coffin D, Pierce GF, et al. Registre de la thérapie génique de la Fédération mondiale de l'hémophilie. *Haemophilia*. 2020;26(4):563-564.
- 4 Miesbach W, Klamroth R. The Patient Experience of Gene Therapy for Hemophilia: Qualitative Interviews with Trial Patients. *Patient Preference Adherence*. 2020;14:767-770.

Dernière mise à jour : mars 2025

Il s'agit d'un document évolutif qui sera mis à jour deux fois par an. Les dates limites sont fixées au 31 juillet et au 31 janvier, les mises à jour ayant lieu le(s) mois suivant(s). Toute nouvelle information recueillie après ces dates limites sera incluse dans la mise à jour suivante.